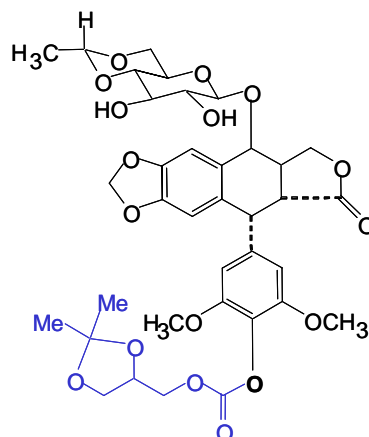


#### 4. Zielsetzung

Die Grundidee dieser Arbeit ist, durch chemische Modifikation am Etoposid selbst, eine Umgehung der MDR-1-vermittelten Multidrug-Resistenz zu erreichen. Zur Herstellung eines solchen Prodrugs von Etoposid wurde die 4'-Hydroxygruppe mit einem Carbonat-Linker blockiert (Abbildung 3). Diese Hydroxygruppe ist sowohl für die zytotoxische Wirksamkeit als auch für die Biotransformation des Etoposids von großer Bedeutung. Unsere Vorstellung hierbei ist, daß durch die Blockierung nicht nur die Toxizität herabgesetzt wird, sondern daß es auch über sterische Veränderungen des Moleküls zu einem Nichterkennen oder sogar zu einer Inhibition des Effluxes aus der Zelle über P-gp kommt. Dies würde die Schaffung eines „bifunktionalen Moleküls“ bedeuten, welches zum einen als Zytostatikum und zum anderen als MDR-1-Modulator fungiert. Resistenzen könnten so ebenso umgangen werden wie pharmakokinetische Wechselwirkungen, welche bei Gabe eines Zytostatikums in Kombination mit P-GP-Inhibitoren auftreten. Durch die zusätzliche Herabsetzung der zytotoxischen Potenz des Prodrugs könnten toxische Plasmapeaks vermieden und eine höhere Dosis der Substanz verabreicht werden.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit Wirksamkeit und Mechanismus eines solchen hydrolytisch aktivierbaren Prodrugs von Etoposid, dem ProVP-16 I *in vitro* und liefert ergänzende Daten zur Wirksamkeit eines besser wasserlöslichen Derivats, dem ProVP-16 II, *in vivo*, welches ein ähnliches Wirkungsprofil wie ProVP-16 I *in vitro* aufweist.

Abbildung 3      **Struktur des ProVP-16 I**



Die Muttersubstanz Etoposid (schwarz) ist durch den Linker (blau) an der 4'-Hydroxygruppe des Benzolringes blockiert.